XXVI.

Bemerkungen zur Lehre von der Entwickelung der Carcinome nebst Beobachtungen über die spontane Bewegungsfähigkeit von Geschwulstzellen.

Von William H. Carmalt, M. D. (New-York).

In seinem bekannten Werke über den Krebs der äusseren Haut [1]) erwähnt Thiersch nur beiläufig der Entwickelung desselben aus den Haarbälgen, während er ein weit grösseres Gewicht auf das Rete Malpighii, die Talgdrüsen und Schweissdrüsen als Ausgangspunkte der Carcinome legt. Nur in dreien der von ihm beschriebenen Fälle weist er kurz auf die Möglichkeit einer Betheiligung der Haarbälge hin, ohne näher auf die Art und Weise ihrer Veränderungen einzugehen. In der That scheint der von Führer [2]) aus der Langenbeck'schen Klinik beschriebene Fall der einzige zu sein, der genauer in dieser Hinsicht bearbeitet worden ist.

Mit Rücksicht hierauf und auf die Angaben Virchow's in der neuesten Auflage seiner Cellularpathologie, in welcher die Lehre von dem epithelialen Ursprunge der Carcinome als eine irrthümliche hingestellt wird, erscheint es nicht ohne Interesse, hier einige Erfahrungen über den Ursprung von Krebskörpern aus den epithelialen Bestandtheilen der Haarbälge mitzutheilen, denen zufolge eine häufigere Betheiligung dieser Gebilde an der Krebsentwickelung angenommen werden dürfte, als man nach den Angaben von Thiersch und nach den übrigen Publicationen erwarten konnte.

In drei Fällen von sicher constatirtem Krebs der Nasen-, Lid- und Wangenhaut, welche ich im Laufe eines Vierteljahres im Breslauer pathologischen Institute zur Untersuchung erhielt, konnte der Zusammenhang von Krebskörpern mit erweiterten, vielfach veränderten und gewunden verlaufenden Haarfollikeln deutlich nachgewiesen werden. Eine Reihe von Schnitten eines und desselben

[1]) Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. Leipzig 1865.

[2]) Deutsche Klinik 1851. S. 365.

Tumors, oder auch die verschiedenen Haarbälge, welche in einem und demselben Schnitte erhalten waren, liessen eine ganze Stufenleiter von Grössenzunahme und Formveränderungen an diesen Follikeln erkennen, so dass dieselben zum Theil nicht mehr als einfach vergrösserte Haarbälge, sondern als vollkommen zu Krebsnestern ausgewachsene Bildungen angesprochen werden mussten. Die Talgdrüsen waren dabei zu Anfang meist unverändert, oder nahmen an der Vergrösserung Theil, bis sie schliesslich auch in der immer weiter um sich greifenden epithelialen Wucherung unkenntlich wurden.

Die gewöhnlich zuerst bemerkbare Veränderung besteht in einer anscheinend einfachen Vergrösserung des Haarbalges, bedingt durch eine Vermehrung seiner äusseren Epithelzellenschichten. Dann wird seine Form verändert durch mehr oder minder lange Seitensprossen, welche in verschiedenen Richtungen und bis zu verschiedener Tiefe in das benachbarte Bindegewebe vorwuchern; vielleicht hängen die Wege, welche diese Sprossen einschlagen, von der verschiedenen Resistenz der einzelnen Bindegewebslager ab. Die Form und Grösse der Seitensprossen ist eine wechselnde; mitunter erscheinen sie als schlanke Gebilde von recht ansehnlicher Länge, meist aber mit abgerundeten Enden. Schräge oder senkrecht zur Längsaxe geführte Durchschnitte durch diese Fortsätze müssen das Bild von rundlichen mit epithelialen Zellen gefüllten Krebsalveolen geben. An günstigen Präparaten sieht man eine grössere Anzahl solcher alveolarer Epithelkörper in einen langen Epithelfortsatz übergehen, der seinerseits wieder mit einem Haarfollikel zusammenhängt, so dass mitunter fast das Bild einer Gruppe von Acinis traubenförmiger Drüsen, vereinigt um ihren Ausführungsgang, zu Wege kommt. Die epithelialen Fortsätze sind immer mit einer mehr oder minder starken Lage von Bindegewebe umgeben.

In anderen Schnitten trifft das Messer mehrere Haarbälge sammt ihren epithelialen Fortsätzen zu gleicher Zeit; bei einigen finden sich noch die Haare, bei anderen sind sie ausgefallen. In der Umgebung der letzteren, durch mehr oder minder scharf ausgeprägte Fortsätze mit ihnen verbunden, zeigt der Schnitt alveolare Körper durchaus vom Charakter der Krebsalveolen, und dicht darunter in der Tiefe liegen Krebsalveolen von ganz demselben Verhalten, deren Verbindung mit Haarfollikeln sich nicht mehr direct nachweisen lässt. Somit findet man alle Uebergänge von vielfach vergrösserten Haar-

follikeln zu solchen mit Fortsätzen, denn zu alveolären Ausbuchtungen und Wucherungen epithelialer Zellen, welche noch mit diesen Fortsätzen zusammenhängen, bis endlich zu gesonderten evidenten Krebsalveolen, deren ursprünglicher Zusammenhang mit den epithelialen Fortsätzen der Haarbälge wohl nicht zweifelhaft bleiben kann.

Das Bindegewebe erscheint in den früheren Stadien der Wucherung um die Haarbälge herum kaum verändert; aber je zahlreicher und weiter die Fortsätze derselben in die Tiefe vorwachsen, desto mehr beginnen auch Zellenwucherungsvorgänge in der Haut und dem unterliegenden Bindegewebe Platz zu greifen. So kann es kommen, dass die einzelnen epithelialen Alveoli in dem dicht mit kleinen Rund- und Spindelzellen infiltrirten Bindegewebe kaum zu unterscheiden sind. In anderen Fällen wiederum überwiegen auch die epithelialen Zellenhaufen so sehr das Bindegewebe, dass letzteres nur wie ein zartes Gerüst zwischen denselben erscheint, kaum ausreichend, die sehr grossen epithelialen Alveoli zusammenzuhalten; unter diesen Umständen sind die Geschwülste sehr weich und zerreisslich.

In keinem der untersuchten Fälle konnte die Ueberzeugung gewonnen werden, dass die Zellen der carcinomatösen Körper etwa aus einer Wucherung und alveolaren Gruppirung der Bindegewebskörperchen hervorgegangen wären. Wenn auch die Krebszellen sich in einzelnen Punkten von normalen Epithelzellen unterscheiden, so gleichen sie doch noch weit weniger den in ihrer Nachbarschaft befindlichen bindegewebigen Zellenkörpern.

Der Nachweis, dass in manchen Fällen die epithelialen Zellwucherungen, welche zur Krebsbildung führen, von den Haarbälgen ausgehen — namentlich bei Lippenkrebsen, wo derselbe an mehreren Exemplaren von Waldeyer gegeben werden konnte, — erscheint nicht unwichtig in Bezug auf die Aetiologie der Carcinome. Führer hat bereits darauf hingewiesen, dass häufiges und schlecht ausgeführtes Rasiren zur Entwickelung von Lippenkrebsen die Veranlassung geben könne, und es ist in der That auffallend, wie häufig der Lippenkrebs bei Personen mit rasirten Bärten vorkommt gegenüber den Fällen, wo er bei Leuten mit Vollbart oder bei Frauen gefunden wird. Unter etwa 50—60 Lippen- und Wangenkrebsen, welche in den letzten Jahren im Breslauer pathologischen Institute untersucht wurden, fanden sich nur 2 bei Frauen und nicht ein

einziger bei Männern mit Vollbärten. Die hier geschilderten Befunde können der Führer'schen Ansicht nur zur Stütze dienen.

Seit der zuerst von Waldeyer [1]) ausgesprochenen Ansicht, dass alle Carcinome von den epithelialen Elementen der betreffenden Organe ihren Ursprung nähmen, und dass also primäre Carcinome nur in epithelialen Organen entstehen könnten, sind verschiedene diese Meinung stützende und bestätigende Befunde veröffentlicht worden. Schon vorher hatte Naunyn [2]) für die primären Leberkrebse die Epithelien der Gallengänge als Matriculargewebe nachgewiesen. Waldeyer selbst führte die Nieren-, Brustdrüsen- und Magenkrebse auf die betreffenden Drüsenepithelien zurück, Sachs [3]) die Mastdarm- und Uteruskrebse, Birch-Hirschfeld [4]) die Hodenkrebse u. s. f. Für die immerhin nicht seltenen Carcinome des Oesophagus fehlen bis jetzt noch genauere Angaben in Bezug auf ihre Genese. Drei Fälle dieser Art, welche ich in letzter Zeit zu untersuchen Gelegenheit hatte, zeigten, dass auch hier die Entwickelung der Neubildung von dem Epithel ihren Ursprung nimmt.

Die Untersuchung der Carcinome innerer Organe mit weichem, leicht abstreifbarem Epithel auf ihre Entwickelung bietet weit mehr Schwierigkeiten dar, als die Untersuchung der Hautkrebse, da die Epithelien so leicht zerstört werden und sich auch bei der Herausnahme und Präparation der Theile so leicht ablösen. Wie es scheint, ist das in hohem Grade beim Oesophagus der Fall, was auch bei der Function des Organs und seinem sonstigen pathologischen Verhalten leicht erklärlich wird. Es bedurfte daher besonders sorgfältiger Erhärtung und Untersuchung, um den Zusammenhang der Krebskörper mit dem Epithelium der Speiseröhre nachweisen zu können.

In allen Fällen nahm die Neubildung die ganze Circumferenz des Oesophagus ein und zeigte bereits umfangreiche geschwürige Destruction; doch gelang es an zweien bei Schnitten durch das Grenzgebiet der normalen und erkrankten Partie, im dritten Falle an Schnitten durch zwei kleine silbersechsergrosse, dicht in der Nachbarschaft des Hauptknotens aufgeschossene, noch ganz ober-

[1]) Dies. Arch. Bd. XLI. S. 514.

[2]) Reichert's u. Dubois-Reymond's Arch. 1867.

[3]) Ueber die Entwickelung der Carcinome, Inaug.-Diss. Breslau, 1868.

[4]) Arch. der Hlkd. 1868. S. 537.

flächlich gelegene Heerde die epitheliale Entwickelung nachzuweisen. Dieselbe erwies sich indessen nicht überall gleich. In den beiden ersten Fällen zeigten sich, gerade wie bei vielen Krebsen der äusseren Haut, mehr oder minder tief in das unterliegende Gewebe vorwuchernde Zapfen der tieferen Epithellage des Oesophagus, welche dem Rete Malpighii der Epidermis entspricht. Diese Zapfen hingen mit den tiefer gelegenen Krebskörpern zusammen, deren Zellen überall den epithelialen Charakter bewahrt hatten. Sie konnten überall deutlich von den umgebenden bindegewebigen Zellenwucherungen geschieden werden, und es fanden sich niemals Uebergänge zwischen beiderlei Zellformationen, der bindegewebigen und der epithelialen.

In dem dritten Falle waren ausser den Zellenlagen des Rete Malpighii auch noch die Ausführungsgänge der Schleimdrüsen des Oesophagus betheiligt. Normaler Weise sind dieselben bekanntlich ihrer grössten Länge nach mit einem cylindrischen Epithel versehen; hier fanden sie sich auf das drei- bis vierfache erweitert, und führten ein starkes Pflasterepithel mit 6—8facher Schichtung; vielfach zeigten sie unregelmässige, den benachbarten Krebskörpern gleichende Ausbuchtungen. Es wurde wiederholt mit Sicherheit an successiven Schnitten constatirt, dass diese erweiterten buchtigen Röhren in der That nur veränderte Oesophagealdrüsengänge waren, die einerseits auf der Oberfläche mündeten, andererseits sich in einen Knäuel von Drüsenacinis verloren.

Zur Prüfung der Angaben von C. Köster [1]), wonach die Krebszellen Abkömmlinge der Endothelien von Lymphgefässen sein sollten, habe ich dünne Schnitte von ganz frisch exstirpirten Carcinomen in einer halbprocentigen Silbernitratlösung ausgeschüttelt. Es war dabei meine Absicht nachzusehen, ob etwa an den Wandungen der ausgeschüttelten Krebsröhren und -Alveolen sich noch ein unverändertes lymphatisches Endothel nachweisen lasse oder nicht. Schüttelt man die Präparate frisch in der Silberlösung aus, so werden die Krebszellen grösstentheils aus ihren Alveolen entfernt und die Silberlösung kann unmittelbar auf die Wandungen der letzteren einwirken. Besitzen dieselben noch ein intactes Endothel,

[1]) Die Entwickelung der Carcinome und Sarkome. Würzburg 1869.

so muss dasselbe in den bekannten, von v. Recklinghausen beschriebenen Bildern sich zeigen.

Man erhält nun in der That bei dieser Behandlung — ich verwendete ausschliesslich Brustdrüsenkrebse — zahlreiche Präparate, bei denen die Krebszellen aus den Alveolen herausgefallen sind. Günstige Stellen, namentlich Längsschnitte und Schrägschnitte, ergaben ein vollständig normales Endothelsilberbild auf den Wänden dieser Hohlräume, und man sah an diesen Endothelien niemals mit Sicherheit eine Veränderung, welche auf eine Wucherung derselben behufs der Krebszellenbildung hätte gedeutet werden können. Weder Kern-, noch Zellentheilungsphänomene kamen jemals zu Gesicht, Geringe Unterschiede in der deutlichen Ausprägung des Silberbildes vom Normalen, welche dann und wann auffielen, können wohl am einfachsten durch die Veränderungen erklärt werden, welche die Endothelien durch die hineinwuchernden Krebszellen nothwendig erleiden müssen.

Es ist klar, dass solche Präparate nicht zu Gunsten der Köster'schen Theorie von der Entwickelung der Carcinome aus den Endothelien der Lymphgefässe sprechen; wenn Endothelien vorhanden waren, so hätten sich, im Falle Köster's Ansicht die richtige wäre, doch Zeichen irgend einer Proliferation an diesen Zellen nachweisen lassen müssen.

Andere der ausgeschüttelten Lücken liessen gar keine Silberzeichnung oder nur ein ganz unregelmässiges Silberpräcipitat wahrnehmen. Hier liegt wohl die Annahme am nächsten, dass es sich um neugebildete Bindegewebslücken gehandelt habe, welche sich die vorwachsenden Krebszapfen selbst in das bindegewebige Gerüst hineingebohrt haben. Jedenfalls sprechen diese Befunde auch nicht zu Gunsten der Köster'schen Ansicht.

Ich benutzte in Gemeinschaft mit Prof. Waldeyer die mir auf der Fischer'schen Klinik freundlichst dargebotene Gelegenheit, noch lebenswarme frisch exstirpirte Neubildungen auf die spontane Bewegungsfähigkeit ihrer zelligen Elemente zu untersuchen. Die spontane Bewegunsfähigkeit der Zellen, namentlich rasch wachsender Neubildungen, kann einigermaassen mit Sicherheit vorausgesetzt werden, da es sich hier um junge, gewissermaassen noch embryonale, zellige Elemente handelt, denen die Beweglichkeit ja fast ausnahms-

los zukommt. Die Erbringung des positiven Nachweises schien aber wichtig, namentlich in Bezug auf die Lehre von den Geschwulstmetastasen, für welche bewegliche zellige Elemente einer der wichtigsten Factoren sein müssen.

Wir verfuhren bei der Untersuchung in folgender Weise. Bei der Exstirpation wurde gleich zu Anfang etwas Blut aufgefangen und in einem Reagensglase gerinnen gelassen. Die austretenden Serumtropfen wurden als Zusatzflüssigkeit benutzt. Kleine mit dem erwärmten Messer von der auf Körpertemperatur erhaltenen Geschwulst abgeschabte Partikelchen wurden auf dem Stricker'schen erwärmbaren Objecttische bei 40—42° Cels. untersucht.

In zwei Fällen von Carcinom der Brustdrüse und einem anderen von Rundzellensarcom aus der Achselhöhle konnte die spontane Bewegung der zelligen Geschwulstelemente deutlich beobachtet werden. Wir überzeugten uns dabei sorgfältig, dass keine Verwechselung farbloser Blutkörperchen mit den Geschwulstzellen stattfand; farblose Blutkörperchen wurden übrigens auch öfter in den Präparaten in lebhafter Bewegung beobachtet. Von der Bewegung der Geschwulstzellen konnten sich ausserdem noch andere Anwesende: Prof. Fischer, Dr. Maas, Dr. Weigert und Cand. med. Buchwald überzeugen. Die Zellen verhalten sich ähnlich den amöboiden Körperchen, indem sie nach und nach verschiedene Formen annehmen und kurze Fortsätze aussenden; doch sind ihre Bewegungen viel träger, als die der weissen Blutzellen, wie das ja auch Heller, Untersuchungen über die feineren Vorgänge bei der Entzündung, Erlangen 1869, 4, S. 29, und H. Heiberg, Stricker's Studien II, 1870, bei der Regeneration von Epithelien fanden. Zur Sicherstellung der Beobachtung wurden die verschiedenen Formen, welche die Zellen nach einander annahmen, gezeichnet. Auch mussten äussere Einflüsse als etwaige Veranlassungen zu den Bewegungen ausgeschlossen werden.

An mehreren anderen Carcinomen konnten wir die Bewegungen nicht mit der erforderlichen sicheren Ueberzeugung constatiren; auch gelang es uns nicht, eine wirkliche Locomotion einer Zelle oder Bewegungen von Zellen innerhalb eines grösseren Zellenhaufens zu beobachten; nur bei vereinzelt liegenden Exemplaren war die Bewegung deutlich.

Breslau, den 15. Februar 1872.

XXVII.

Ueber die Anwendbarkeit der Methode zur Harnstoffbestimmung von Bunsen für das Blut.

Von Dr. Treskin aus Mstislawl (Russland).

Aus dem Laboratorium des Herrn Prof. F. Hoppe-Seyler.

Wenn man die zahlreichen Arbeiten durchgeht, welche seit den Untersuchungen von Dumas und Prevost [1]) über den Gehalt des Blutes und verschiedener Organe an Harnstoff veröffentlicht sind, kann es zunächst scheinen, als sei man nicht allein bereits in den Besitz ausreichender Methoden zur Bestimmung des Harnstoffs in Blut, Secreten und Parenchymflüssigkeiten gelangt, sondern habe auch schon vermittelst derselben tiefere Einblicke in die Bildung des Harnstoffs aus den stickstoffhaltigen Bestandtheilen des Körpers vermittelst der ausgeführten Bestimmungen gewonnen, eine etwas eingehendere Kritik lässt jedoch bei allen benutzten Methoden und daher auch in den erhaltenen Resultaten erhebliche Mängel erkennen und bei experimenteller Prüfung der angewendeten Proceduren ergiebt sich die ausserordentlich geringe Zuverlässigkeit der erhaltenen Resultate.

Es hat natürlich keine besondere Schwierigkeit, den Harnstoff von den Eiweissstoffen zu trennen, mag man diese Trennung durch Alkohol oder durch Kochen der mit Wasser verdünnten Substanzen nach schwachem Ansäuren ausführen, durch Anwendung von absolutem Alkohol nöthigenfalls unter Zufügen von etwas Aether, ist man im Stande, die meisten Verunreinigungen zu entfernen, da sich der Harnstoff in dieser Flüssigkeit sehr leicht löst, während nur wenige andere bekannte Körper, die hier in Betracht kommen können, diese Eigenschaft mit ihm theilen. Da ferner der Harnstoff in wasserfreiem Aether nicht gelöst wird, ist man auch im Stande, die Fette vollständig zu entfernen nebst Cholesterin und

[1]) Annal. de chem. et phys. Tom. XXIII. p. 90. 1823.